

全自動血液凝固測定装置 CS-2100*i* の評価

池田 眞由美^{*1}, 鷹箸 孝一^{*1}, 瀬出井 美智子^{*1}, 伊東 京子^{*1},
新保 敬^{*1}, 及川 信次^{*1}, 宮本 和典^{*3}, 菱沼 昭^{*1, 2}, 家入 蒼生夫^{*1, 2}

*1 獨協医科大学病院 臨床検査部：栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 (〒 321-0293)

*2 獨協医科大学 臨床検査医学

*3 シスメックス株式会社 北関東支店

SUMMARY

全自動血液凝固測定装置 CS-2100*i* (シスメックス社；以下、CS-2100*i*) は全自動血液凝固測定装置 Coagrex-800 (シスメックス社；以下、CR-800) の後継機として開発された血液凝固・線溶検査測定機器である。我々は、CS-2100*i* を用いた血液凝固・線溶検査について基礎的検討を行い、その有用性を評価した。

精密度、分析感度および希釈直線性 (FDP, D ダイマー) などについての基礎的検討結果は良好であった。CR-800 の測定値との乖離はほとんど見られなかった。CS-2100*i* は全量 2mL 用ベノジェクト II 真空採血管 (3.13% クエン酸 Na 加, テルモ社) を用いた場合、血漿最低必要量は所要検体量 (PT では 50 μ L) + 650 μ L であり、血漿量が少ない検体を測定する場合には、微量モードでの測定が有効と思われた。測定エラー発生時には、データや反応曲線、検体の確認を行うことで、異常反応の誤報告を防止でき、測定結果の信頼性が向上するものと思われる。

CS-2100*i* は画面操作性に優れ、本機の導入によって測定作業が改善するとともに、随時追加可能な検体ラック方式・キャップピアッシング対応サンプリングによって操作の効率性・安全性が高まった。

Key Words 全自動血液凝固測定装置, CS-2100*i*, キャップピアッシング

はじめに

血液凝固・線溶検査は出血傾向・血栓傾向を知るスクリーニング検査として緊急性が高く、ターンアラウンドタイム (turn around time : TAT) の短縮化が求められている。近年、高精度で迅速にデータを報告できる全自動測定装置が普及し¹⁾、臨床に貢献している。

当院での血液凝固・線溶検査は全自動血液凝固測定装置 Coagrex-800 (シスメックス社；以下、CR-800) を用いてバッチ測定を行ってきたが、CR-800 の後継

機種としてラック方式、キャップピアッシング対応の全自動血液凝固測定装置 CS-2100*i* (シスメックス社；以下、CS-2100*i*) を導入した。今回、我々はプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン (Fbg)、トロンボテスト (TTO)、ヘパプラスチンテスト (HPT)、アンチトロンビン (AT)、フィブリノゲン/フィブリン分解産物 (FDP) および D-D ダイマー (D ダイマー) について、CS-2100*i* を用いた血液凝固・線溶検査の基礎的検討を行い、その有用性を

評価したので報告する。

材料と方法

1. 材料

当院、臨床検査部に提出された患者血漿を試料として用いた。患者血液は、ベノジェクトII真空採血管(3.13%クエン酸Na0.2mL, 採血量1.8mL, テルモ社)に採血後、4℃、3,300rpm(2,157G)、10分間遠心して使用した。精密度用コントロールには、同様に処理した血漿をプールし、各項目2濃度に調整して用いた。

2. 機器と試薬

検討機器にはCS-2100i(5波長の透過光同時検出)²⁾、比較対照機器にはCR-800(凝固時間法:散乱光検出,免疫比濁法・合成基質法:吸光度検出)を用いた。CR-800は遠心後に採取管の蓋を取り、専用ラックに搭載して測定するが、CS-2100iは蓋を取らずに測定が可能なキャップピアッシング対応のサンプリング仕様である。そのためサンプリングプローブ(ピアサ)は斜めに切り込まれ、CR-800に比べて採取管の深い位置に挿入される。また、CS-2100iは装置内へ所要検体量+170 μ Lが一次取り込みされ、検体情報(黄疸・溶血・乳び)を自動測定して一定のレベルを上回った場合にはエラーを表示する。

試薬(シスメックス社)は、凝固時間法を測定原理とするトロンボチェックPTプラス、トロンボチェックAPTT、トロンボチェックFib、複合因子・T^{「コクサイ」}(ブルー)、複合因子・H^{「コクサイ」}、免疫比濁法を測定原理とするラテックステストBL-2 P-FDP、リアスオートDダイマーおよび合成基質法を測定原理とするエルシステム・ATⅢを用いた。比較対照試薬にはTTOのみ複合因子・T^{「コクサイ」}(凝固時間法)を用いたが、他は同一試薬を用いた。

3. 方法

精密度は、2濃度の自家製プール血漿L、Hを用いて1日2回20日間測定し、GC-JAMT1-1999³⁾に基づいた分散分析法により求めた。

分析感度および希釈直線性は、FDPとDダイマーについて検討した。分析感度については、P-FDP標

準品とDダイマー標準品を、それぞれP-FDP希釈液およびDダイマー希釈液(以下、専用希釈液)で段階希釈して専用希釈液と共に5回測定し、専用希釈液(0濃度)吸光度の平均値+3SDと重ならない最小濃度として求めた。希釈直線性は、P-FDP標準品、Dダイマー標準品および高濃度患者試料を専用希釈液で段階希釈して調べた。

患者試料47~50例を用いて、CR-800とCS-2100iの測定値を比較した。

血漿最低必要量は、全量2mL用採取管を用いて調べた。全血試料を冷却遠心分離し、血球と血漿に分けた試料を用いて、新たな採取管7本に血球700 μ Lと血漿をそれぞれ400~1,000 μ L(100 μ L間隔)加え、冷却遠心後にPTを測定した。ただしPT測定の検体量は50 μ Lである。血漿最低必要量は、ピアサが血球層に触れずに測定された血漿量とした。

測定エラーの頻度は、CS-2100i導入後の2週間に提出された2,341例について調べた。

測定処理時間の比較は、項目別に加温・反応時間を比較した。

結果

1. 精密度

FDP低濃度試料(平均値2.11 μ g/mL)でのCVが最も大きく、日内精密度14.8%、日間精密度8.8%、総合精密度17.2%であった。それ以外の項目は日内精密度0.4~6.3%、日間精密度0.2~9.0%、総合精密度0.7~9.1%であった(表1)。

2. 分析感度

分析感度は、FDP1.0 μ g/mL、Dダイマー0.25 μ g/mLであった(図1)。

表 1. 精密度

	試料	平均値	日内精密度 (CV %)	日間精密度 (CV %)	総合精密度 (CV %)
PT (秒)	L	13.72	0.7	2.4	2.5
	H	16.50	1.1	3.0	3.2
PT (INR)	L	1.17	0.8	2.8	2.9
	H	1.46	1.3	3.3	3.6
APTT (秒)	L	37.16	0.7	0.2	0.7
	H	46.70	0.4	0.5	0.7
Fbg (mg/dL)	L	127.5	2.5	0.2	2.5
	H	214.9	2.0	1.1	2.3
TTO (%)	L	113.7	3.5	3.5	5.0
	H	28.7	1.0	0.2	1.0
HPT (%)	L	87.8	1.4	9.0	9.1
	H	34.0	3.2	2.7	4.2
FDP (μg/mL)	L	2.11	14.8	8.8	17.2
	H	25.63	2.0	2.6	3.3
Dダイマー (μg/mL)	L	1.15	4.4	2.3	5.0
	H	22.31	4.8	2.0	5.2
AT (%)	L	68.1	2.4	2.0	3.1
	H	40.7	6.3	0.7	6.4

1日2回20日間 (n=40) 測定

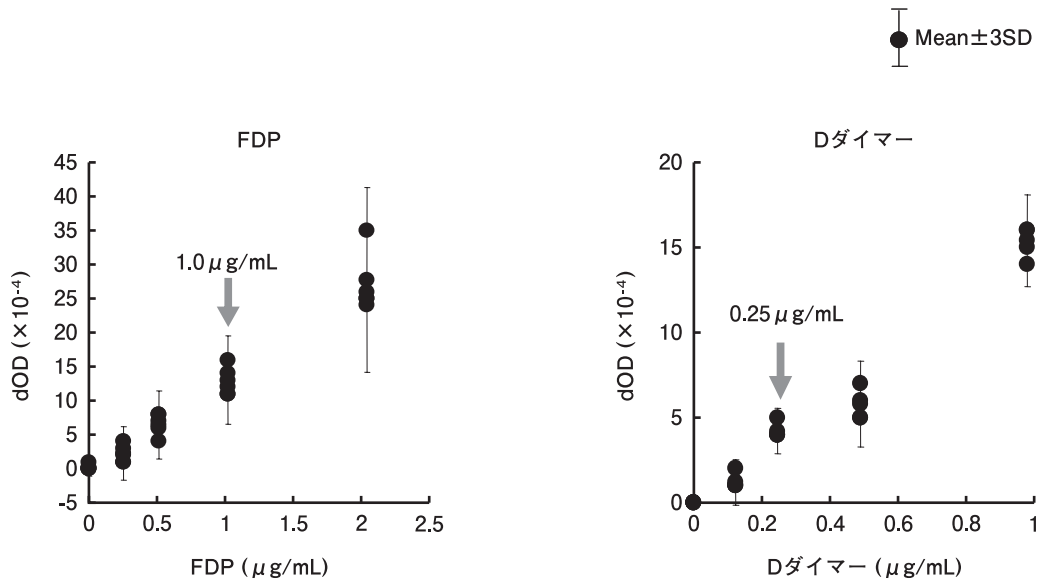


図 1. 分析感度

3. 希釈直線性

FDP 80 $\mu\text{g/mL}$, D ダイマー 30 $\mu\text{g/mL}$ 以下で直線性を認めた (図2)。その濃度以下での相関係数は、 $r=0.999$ 以上と良好であった。

4. 臨床検体測定値の比較

CR-800 の測定値を x , CS-2100i の測定値を y とした場合の相関は、図3-A, B に示す通りであった。

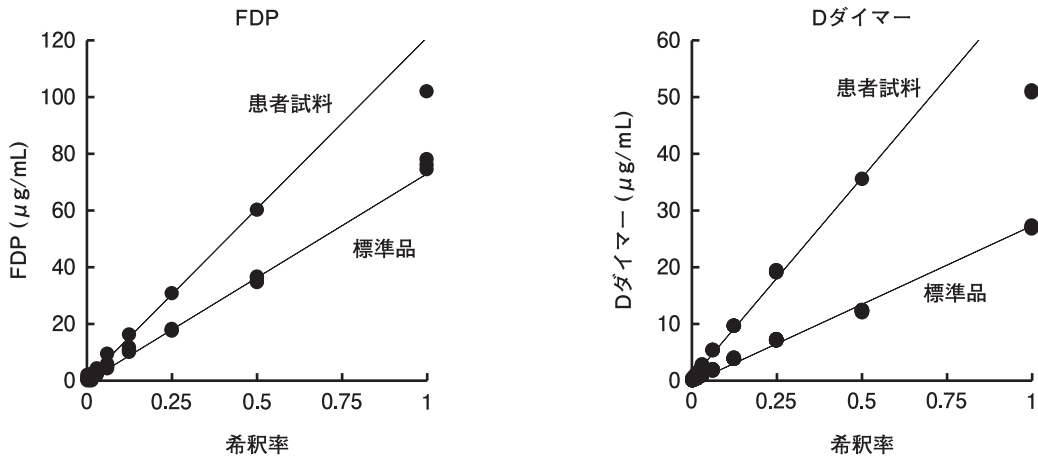


図2. 希釈直線性

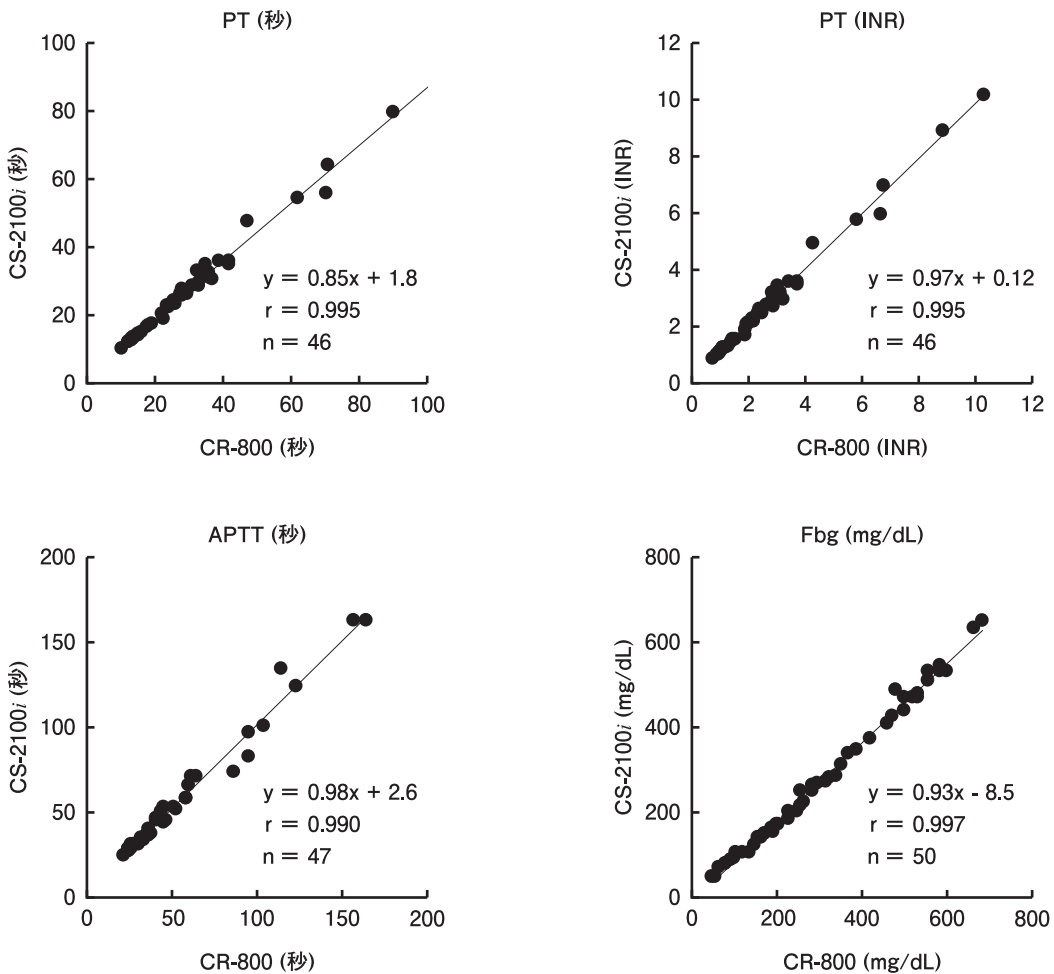


図3-A. 臨床検体測定値の比較

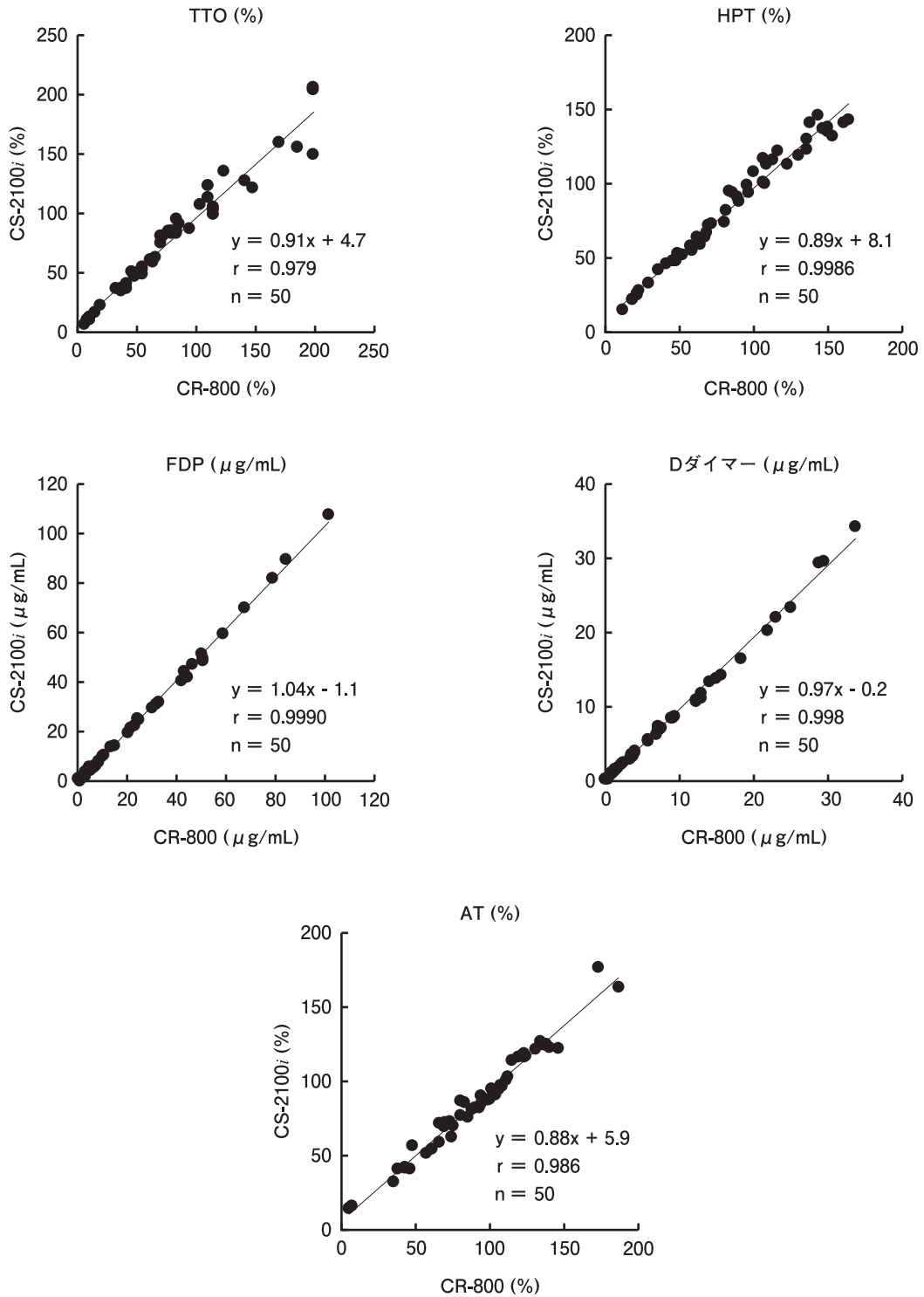


図3-B. 臨床検体測定値の比較

5. 検査実施時の血漿最低必要量

ピアサの先端は、血漿量 1,000 ~ 700 μ L では血漿層内に位置し、血漿量 600 μ L 以下で血球層に接触・突入した。PT 検査実施時に必要な最低血漿量は 700 μ L であり、所要検体量 + 650 μ L であった(表 2)。

6. 測定エラーの頻度

臨床検体での測定エラーは、表 3 に示す通りであった。黄疸や溶血によるものが最も多かった。

測定データエラーを 2 例示す。測定データエラー (1) (図 4-A) は、APTT 測定時に初期反応異常 (Early Reaction Error : Early%) となった例で、測定された凝

固時間が機器の設定値より短かったことによる。試料を確認したところ血漿中にフィブリンの析出を認めた。再提出された試料を測定したところ、正常の反応パターンとなった。測定データエラー (2) (図 4-B) は、FDP 測定時に抗原過剰エラーとなった例である。偽抗原過剰反応パターンは A-slope で捉えられた反応ピークを誤って判定したもので、抗原過剰反応パターンとは明らかに異なる。反応パターンを見ることによって内容を確認できた例である。

表 2. PT 検査実施時の血漿最低必要量

血漿量 (μ L)	サンプルプローブ (ピアサ) の位置	PT (秒)	測定後の血漿量 (μ L)
1,000	先端は血漿層	11.9	780
900	先端は血漿層	11.8	680
800	先端は血漿層	11.8	580
700	先端は血漿層	11.8	480
600	先端が血球層に接触	11.8	380
500	先端が血球層に2mm突入	11.8	280
400	血球層に突入し血球を吸引	凝固反応未検出	180

全量2mL用採取管を用いて、血球700 μ Lに血漿を400~1,000 μ L加えてPTを測定し、ピアサの位置とPT値を調査。PT測定時の所要検体量は50 μ L。

表 3. 測定エラーの頻度

期間 (7月16日~7月26日) n=2,341

項目	エラー内容	件数 (%)	全依頼件数
検体情報	黄疸検体	136 (5.8%)	2,341
	溶血検体	47 (2.0%)	
PT	凝固反応未検出エラー	1 (0.04%)	2,341
	凝固反応終末未検出エラー	1 (0.04%)	
APTT	凝固反応未検出エラー	5 (0.3%)	1,665
	凝固反応終末未検出エラー	7 (0.42%)	
	初期反応異常	3 (0.18%)	
	凝固曲線異常	1 (0.06%)	
Fbg	凝固反応未検出エラー	1 (0.12%)	863
	凝固反応微弱エラー	2 (0.23%)	
TTO	凝固反応終末未検出エラー	3 (1.5%)	201
FDP	抗原過剰エラー	4 (0.52%)	766
Dダイマー	抗原過剰エラー	11 (0.99%)	1,113

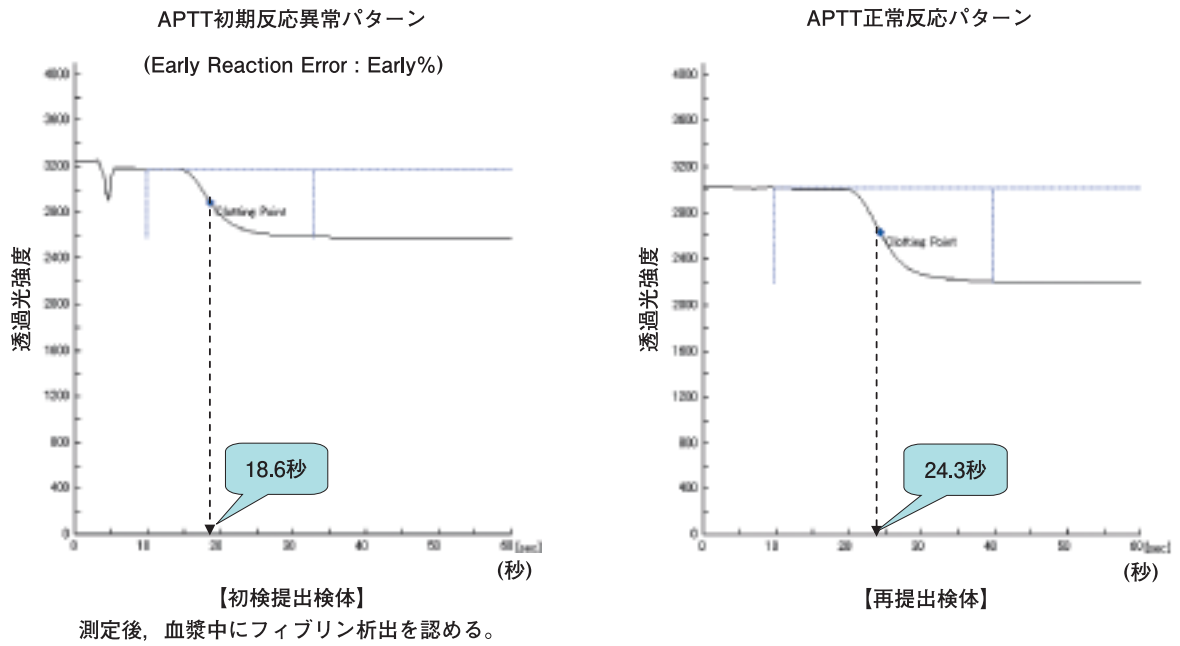


図4-A. 測定データエラー (1)

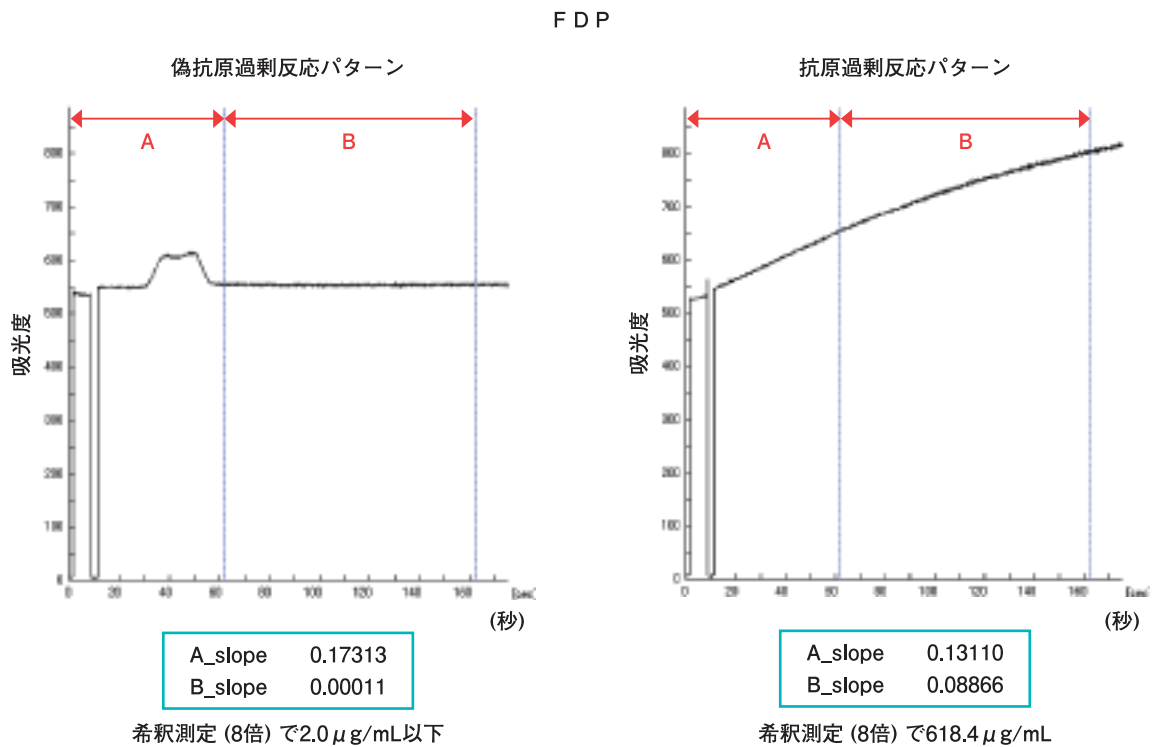


図4-B. 測定データエラー (2)

7. 処理スピードの比較

CS-2100i と CR-800 の各項目の加温・反応時間の比較を表4に示した。CS-2100i の PT, APTT, Fbg, TTO および HPT (凝固時間法) は凝固検出後も一定時間測定を続行するが, CR-800 は凝固検出時点で測定は終了する。凝固時間法では APTT のみ CS-2100i の方が1分10秒短い, 他はすべて CR-800 の方が1分20秒から2分10秒短かった。免疫比濁法と合成基質法は CS-2100i の方が1分30秒から5分30秒短かった。

臨床検体提出状況を CS-2100i の導入前, CR-800 使用時に調べた。検体数のピークは8時から9時と, 11時から12時付近にみられた。依頼項目件数は PT, APTT が他の項目の2倍以上であった(図5)。

検体受付から測定終了までの測定処理時間を比較すると, CS-2100i は採取管の蓋を取る必要がなく随時検体の追加が可能なラック方式により, 分析開始までの時間は短い, CR-800 は凝固検出時点で測定を終了するため, 最終的な測定処理時間に差はなかった。

表4. 加温・反応時間の比較

項目	測定原理	加温・反応時間		備考
		CS-2100i	CR-800	
PT	凝固時間法	4分40秒	2分50秒	<ul style="list-style-type: none"> CS-2100iは凝固検出後も一定時間測定を続行 CR-800は最長反応時間を示したが凝固検出時点で測定終了
APTT		6分	7分10秒	
Fbg		4分40秒	3分20秒	
TTO		6分20秒	4分10秒	
HPT		6分	4分10秒	
FDP	免疫比濁法	5分40秒	8分50秒	
Dダイマー		7分20秒	8分50秒	
AT	合成基質法	3分20秒	8分50秒	

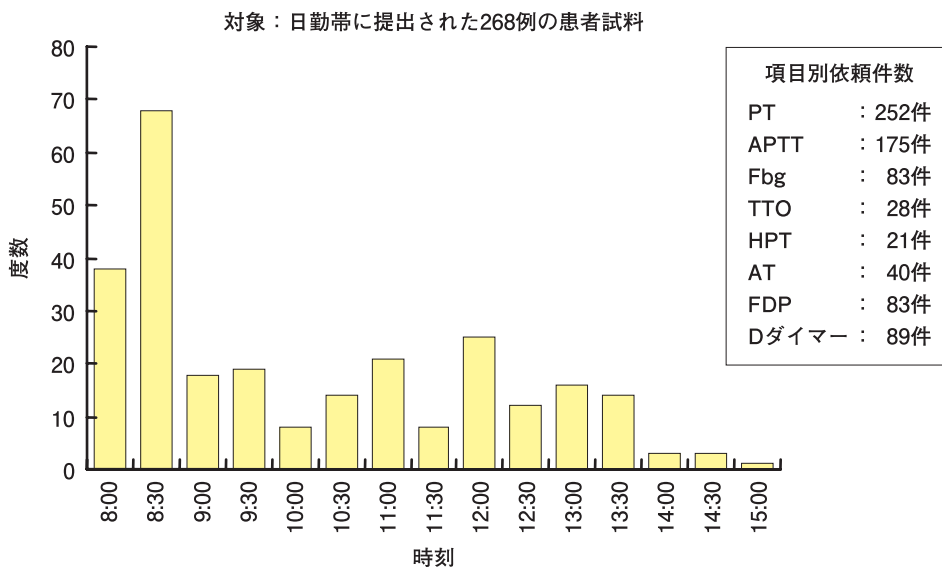


図5. CR-800 使用時の凝固検体提出状況

考 察

精密度は FDP 低濃度試料（平均値 $2.11 \mu\text{g/mL}$ ）で総合精密度 17.2%と、バラツキが大きかった。文献によると FDP の日差再現性は CV10%以内と報告⁴⁾されている。これは今回使用した試料が低濃度であり、分析感度である $1.0 \mu\text{g/mL}$ に近い濃度であったこと、また、メーカーの試薬添付文書による測定範囲（ $2.5 \sim 80 \mu\text{g/mL}$ ）以下の濃度であったためと思われる。基準範囲は $5.0 \mu\text{g/mL}$ 未満であり、今回使用した試料濃度は基準値上限の 1/2 以下の低値のため、臨床的には問題ないものと思われる。

2 機種間の測定値の比較では、PT（秒）、HPT、AT においては CS-2100i が約 10% 程度低値傾向であったが、相関係数は $r=0.979 \sim 0.999$ と良好な相関を示した。

全量 2mL 用採取管を用いた場合の血漿最低必要量は所要検体量 + $650 \mu\text{L}$ であった。このことから、試料のヘマトクリット値が高い場合には注意が必要である。CS-2100i は血漿の一次取り込みをしない微量モードでの測定が可能であり、ヘマトクリット値が高い場合には微量モードを利用すべきである。

測定エラーは検体情報として示される黄疸・溶血が最多であった。溶血検体は、止血検査に影響することも考えられる⁵⁾ ため、データを確認する際の参考になる。APTT における凝固反応未検出エラー・凝固反応終末未検出エラーは、血漿へのヘパリン混入時に起こり得るので、ヘパリン治療中の患者検体に注意する。また、Fbg の凝固反応微弱エラーは Fbg が 50mg/dL 以下の低値検体に生じた。初期反応異常、凝固曲線異常の検体を確認することでフィブリン析出や一部凝固などが確認できるので、反応曲線をチェックして測定エラーを表示することは有用である。

CS-2100i の処理スピードは CR-800 と同程度であった。しかし、CS-2100i は採血管の蓋を取ることなしに機器に搭載できるため、緊急検体を素早くラックに割り込んで測定することが可能である。これにより検体集中時における緊急検体測定の運用が改善できるとと思われる。

CS-2100i は画面操作性に優れ、オーダの簡易化、キャリブレーション時の標準品調整の軽減化、QC

チャート（X 管理図）による精度管理の合理化等の改善がなされており、本機の導入により作業が効率化された。

ま と め

CS-2100i の基礎的検討結果は良好であった。全量 2mL 用採取管を用いた検査実施時の血漿最低必要量は $650 \mu\text{L}$ と多く、試料のヘマトクリット値が高い場合や検査項目数によっては血球を吸引しないよう注意が必要である。測定エラーの発生時にデータや反応曲線、検体を確認することにより、異常反応の誤報告防止に繋がり、測定結果の信頼性向上に寄与するものと思われる。CS-2100i は画面操作性に優れた機器であり、本機の導入によって測定作業の改善がなされるとともに、随時追加可能な検体ラック方式・キャップピアッシング対応サンプリングにより、操作の効率性・安全性が高まった。

参 考 文 献

- 1) 安室洋子. 血栓止血学的自動測定. 検査と技術. 2005; 33(1):33-39.
- 2) 新井信夫, 松尾直彦. 全自動血液凝固測定装置 CS-2100i の概要. Sysmex J. 2006; 29:126-135.
- 3) 日本臨床衛生検査技師会定量検査の精密さ・正確さ評価法標準化ワーキンググループ. 臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ評価法指針(改訂版). 医学検査. 2000; 49(7):1075-1089.
- 4) 大門正博 他. 全自動血液凝固測定装置 CS-2100i の基礎的検討. Sysmex J. 2008; 31:71-80.
- 5) 渡辺清明. 血液凝固検査. 臨床病理. 1996; 103(11) 臨時増刊:139-142.

Evaluation of the Fully Automated Blood Coagulation Analyzer CS-2100i

Mayumi IKEDA^{*1}, Kouichi TAKANOHASHI^{*1}, Michiko SEDEI^{*1}, Kyoko ITO^{*1}, Kei SHINBO^{*1}, Shinji OIKAWA^{*1}, Kazunori MIYAMOTO^{*3}, Akira HISHINUMA^{*1,2} and Tamio IEIRI^{*1,2}

^{*1} Department of Clinical Laboratory, Dokkyo Medical University Hospital,
880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293

^{*2} Department of Clinical Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University

^{*3} Kitakanto Branch, Sysmex Corporation

SUMMARY

The Fully Automated Blood Coagulation Analyzer CS-2100i (Sysmex) is a device developed as a successive device of CR-800 that measures blood coagulation and fibrinolytic activity. We evaluated a basic performance and utility of CS-2100i.

The results of basic performance evaluation of CS-2100i (precision, analysis sensitivity and linearity in FDP and D dimer measurement) were excellent. Since the minimal plasma volume for a measurement of PT is 700 μ L when 2mL sampling tubes are used, the small-amount mode is recommended when a sample with high hematocrit value is measured. When the measurement error occurs, the reaction curve and the nature of the samples should be checked to prevent a false report and to warrant the quality of measurement. The time required from receipt of blood samples to completion of measurement was little different between CS-2100i and CR-800. The screen display of CS-2100i was improved better than CR-800 and the operation is much easier. No necessity of cap removing in CS-2100i by direct plasma sampling with needles using cap-piercing technology assisted improvement in efficiency of measurement and safety of operation.

Key Words Fully Automated Blood Coagulation Analyzer, CS-2100i, Cap-piercing
